

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНОГО И МИНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ, ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Д.К. Шишкова, Д.Ю. Седых, О.Н. Хрячкова, О.В. Груздева, А.Г. Кутихин, В.В. Кашталап

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Комбинированная липидснижающая терапия снижает молярную концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов и повышает молярную концентрацию липопротеинов высокой плотности у пациентов с острым коронарным синдромом.
- Комбинированная липидснижающая терапия не оказывает влияния на концентрацию кальципротеиновых частиц в сыворотке крови и склонность сыворотки крови к их формированию при индуцированном минеральном стрессе.
- Концентрация кальципротеиновых частиц в сыворотке крови положительно коррелирует с молярной концентрацией триглицеридов и отрицательно – с молярной концентрацией липопротеинов высокой плотности.

Цель

Изучить влияние комбинированной липидснижающей терапии (КЛТ) на параметры липидного и минерального гомеостаза у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне дислипидемии.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ОКС ($n = 10$) и стабильной ИБС ($n = 5$), имевшие при первичном обследовании уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) $> 3,5$ ммоль/л. Пациенты находились под наблюдением в течение 4 мес. с ежемесячным контролем липидного профиля. КЛТ включала пероральный прием ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы аторвастатина (40–80 мг/сут) или розувастатина (20–40 мг/сут), ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба (10 мг/сут) и подкожные инъекции ингибитора PCSK9 алирокумаба (300 мг/мл один раз в месяц). До начала КЛТ и после ее завершения оценены концентрация кальципротеиновых частиц (КПЧ) в сыворотке крови и склонность сыворотки крови к их формированию в условиях минерального стресса.

Результаты

Пациенты с ОКС и стабильной ИБС были сопоставимы по молярной концентрации общего холестерина (ОХ), ХС-ЛПНП и триглицеридов (ТГ) до и после КЛТ. Молярная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) у пациентов с ОКС была ниже, чем у пациентов со стабильной ИБС ($p = 0,018$ и $p = 0,037$ до и после КЛТ соответственно). В группе пациентов с ОКС зафиксировано снижение молярной концентрации ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ ($p = 0,002$, $p = 0,002$ и $p = 0,019$ соответственно), а также повышение молярной концентрации ХС-ЛПВП ($p = 0,018$) после лечения. До начала лечения концентрация КПЧ у пациентов с ОКС была выше, чем у больных стабильной ИБС ($p = 0,04$). Показатели склонности сыворотки крови к формированию КПЧ при минеральном стрессе в обеих группах существенно не различались.

Заключение

Четырехмесячная КЛТ у пациентов с ОКС и стабильной ИБС продемонстрировала безопасность и эффективность в снижении ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ. Значимого влияния КЛТ на концентрацию КПЧ и минеральную емкость сыворотки крови не отмечено. Для достижения целевых значений липидограммы требуется продолжение КЛТ с акцентом на применение эзетимиба и повышение приверженности пациентов к КЛТ с учетом необходимости применения нескольких препаратов.

Ключевые слова

Дислипидемия • Острый коронарный синдром • Стабильная ишемическая болезнь сердца • Комбинированная липидснижающая терапия • Эзетимиб • Ингибиторы PCSK9 • Минеральный гомеостаз • Кальципротеиновые частицы

Поступила в редакцию: 03.03.2025; поступила после доработки: 21.04.2025; принята к печати: 05.05.2025

THE IMPACT OF COMBINATION LIPID-LOWERING THERAPY ON PARAMETERS OF LIPID AND MINERAL PROFILE IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA, ACUTE CORONARY SYNDROME AND CHRONIC CORONARY SYNDROME

D.K. Shishkova, D.Yu. Sedykh, O.N. Hryachkova, O.V. Gruzdeva, A.G. Kutikhin, V.V. Kashtalap

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Combination lipid-lowering therapy reduces total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides and increases high-density lipoprotein cholesterol in patients with acute coronary syndrome.
- Combination lipid-lowering therapy does not affect serum level of calciprotein particles or serum calcification propensity.
- Serum level of calciprotein particles shows a positive correlation with triglycerides and a negative correlation with high-density lipoprotein cholesterol.

Aim

To evaluate the impact of combination lipid-lowering therapy (CLT) on parameters of lipid and mineral profile in patients with dyslipidemia and acute coronary syndrome (ACS) or chronic coronary syndrome (CCS).

Methods

We consecutively enrolled patients with ACS (n = 10) and CCS (n = 5) with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) > 3,5 mmol/L. The follow-up was 4 months with monthly lipid profile checkpoints. CLT included HMG-CoA reductase inhibitors (atorvastatin 40–80 mg/day or rosuvastatin 20–40 mg/day), cholesterol absorption inhibitor ezetimibe (10 mg/day), and PCSK9 inhibitor alirocumab (300 mg/mL subcutaneously, once per month). Before and after the CLT, we have also evaluated the serum level of calciprotein particles (CPPs) and serum calcification propensity.

Results

Patients with ACS and CCS had similar total cholesterol (TC), LDL-C, and triglycerides (TG) before and after the CLT. The level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in patients with ACS was lower than in CCS (p = 0.018 and p = 0.037 before and after the CLT, respectively). CLT reduced TH, LDL-C, and TG (p = 0.002, p = 0.002, and p = 0.019, respectively) and increased HDL-C (p = 0.018) in patients with ACS. Serum level of calciprotein particles (CPPs) in patients with ACS was higher in comparison with CCS before the treatment (p = 0.04). Serum calcification propensity did not differ between the patients with ACS or CCS.

Conclusion

CLT demonstrated safety and efficacy in patients with ACS and CCS, reducing the levels of TH, LDL-C, and TG, while not affecting serum CPP level and serum calcification propensity. Achievement of target TH and LDL-C values requires the extension of CLT, broader use of ezetimibe, and increased compliance to CLT which demands the intake of multiple drugs.

Keywords

Dyslipidemia • Acute coronary syndrome • Chronic coronary syndrome • Combination lipid-lowering therapy • Ezetimibe • PCSK9 inhibitors • Mineral homeostasis • Calciprotein particles

Received: 03.03.2025; received in revised form: 21.04.2025; accepted: 05.05.2025

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца	ТГ – триглицериды
КЛТ – комбинированная липидснижающая терапия	ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
КПЧ – кальципротеиновые частицы	ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ОКС – острый коронарный синдром	
ОХ – общий холестерин	

Введение

Нарушения липидного обмена (дислипидемия) являются одним из ключевых факторов сердечно-сосудистого риска [1]. Гиперхолестеринемия, в частности повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), вносит существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и повышение вероятности острых сердечно-сосудистых событий [2]. Особенно агрессивное течение атеросклероза наблюдается у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [3], а также у лиц с семейной гиперхолестеринемией [4]. Эти больные относятся к группам высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что требует раннего и интенсивного подхода к коррекции липидного обмена [5]. В настоящее время для снижения уровня ХС-ЛПНП применяются три основные группы гиполипидемических препаратов. Препаратами первой линии остаются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины), например аторвастатин и розувастатин, обладающие наибольшей доказанной эффективностью [2, 6]. В случаях непереносимости статинов или недостижения целевого уровня ХС-ЛПНП при использовании максимально переносимых доз в схему терапии добавляют ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиб, который рассматривается как средство второй линии [2, 6]. При необходимости дополнительного снижения ХС-ЛПНП целесообразно поэтапное усиление терапии с применением ингибиторов PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб) [2, 6]. Эффективность комбинированной липидснижающей терапии (КЛТ) была подтверждена крупными клиническими исследованиями FOURIER (NCT01764633) [7] и ODYSSEY OUTCOMES (NCT01663402) [8], в которых продемонстрировано существенное снижение сердечно-сосудистого риска при сочетании вышеуказанных препаратов.

Несмотря на убедительные доказательства эффективности КЛТ в снижении риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти, влияние этого подхода на молекулярные маркеры сердечно-сосудистого риска остается менее изученным. В настоящее время активно обсуждаются новые механизмы развития атеросклероза, связанные с нарушениями минерального гомеостаза и патологическим воз-

действием кальципротеиновых частиц (КПЧ) на эндотелий [9, 10]. Физиологическая роль КПЧ заключается в агрегации избыточных ионов кальция и фосфора в крови и их выведении из кровотока для предотвращения развития внескелетной кальцификации [9, 10]. В то же время в процессе циркуляции в крови КПЧ могут интернализироваться артериальными и микрососудистыми эндотелиальными клетками, вызывая их провоспалительную активацию [11, 12], являющуюся важным фактором риска развития атеросклероза [13]. Снижение концентрации КПЧ [10] и повышение склонности сыворотки крови к их формированию [9, 14] ассоциировано с повышением риска развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта, однако их связь с показателями липидного обмена и динамика изменения при КЛТ остается неясной.

Цель данной работы заключалась в оценке влияния КЛТ (сочетания аторвастатина либо розувастатина с эзетимибом и алирокумабом) на показатели липидного обмена и минерального гомеостаза у пациентов с ОКС и стабильной ИБС. Для достижения данной цели проведены оценка показателей липидограммы, проточно-цитометрическое измерение концентрации КПЧ и спектрофотометрический анализ преципитации КПЧ в сыворотке крови в условиях минерального стресса до и после четырехмесячной КЛТ, а также корреляционный анализ вышеуказанных параметров.

Материалы и методы

В исследование были включены 15 пациентов: 10 пациентов с ОКС, поступивших в инфарктное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» (4 пациента с нестабильной стенокардией и 6 пациентов с инфарктом миокарда), и 5 пациентов со стабильной ИБС, обследованных в клинико-диагностическом отделении федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) по поводу стабильной стенокардии напряжения I–III функционального класса. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical

Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотра 2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 10 от 23.12.2022).

Критерии включения пациентов в исследование: 1) госпитализация с ОКС или наличие стабильной ИБС, подтвержденные ранее; 2) возраст ≥ 18 лет; 3) концентрация ХС-ЛПНП $> 3,5$ ммоль/л; 4) отсутствие в прошлом терапии ингибиторами PCSK9; 5) отсутствие индивидуальной непереносимости или противопоказаний к применению ингибиторов PCSK9; 6) отсутствие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, не поддающейся коррекции, с ожидаемой продолжительностью жизни менее года; 7) подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Клинико-патологическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

В рамках КЛТ пациенты получали статины (аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут или розувастатин в дозе 20–40 мг/сут) и подкожные инъекции алирокумаба (в дозе 300 мг/мл ежемесячно) на протяжении четырех месяцев. Дополнительно семи пациентам (трое с ОКС и четверо со стабильной ИБС) была назначена терапия эзетимибом (в дозе 10 мг/сут). Исследование предусматривало последовательное динамическое наблюдение в течение четырех месяцев с проведением четырех ежемесячных визитов (не считая начального). Во время начального визи-

та (до первого введения алирокумаба) выполнены оценка клинико-патологических характеристик пациента и забор образцов крови для липидограммы, включавшей определение уровня общего холестерина (ОХС), ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). После этого была введена первая доза препарата. На последующих визитах, через 4, 8, 12 и 16 нед., до введения очередной дозы препарата проведены динамический анализ данных медицинской документации, регистрация случаев экстренной сердечно-сосудистой госпитализации, а также лабораторный контроль показателей безопасности КЛТ: уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы, глюкозы и креатинина. Для повышения приверженности к КЛТ на каждом визите с пациентами проводилась беседа о важности немедикаментозной коррекции дислипидемии и соблюдения схемы лечения. Все пациенты в последующем были направлены в липидный центр г. Кемерово для продолжения лечения на дневном стационаре и по адресной помощи.

До начала лечения и после его завершения проанализированы параметры минерального гомеостаза в сыворотке крови. Проточно-цитометрическое измерение концентрации КПЧ осуществлялось по методике, разработанной ранее [10, 12]. Для идентификации КПЧ использованы флуоресцентно меченый бисфосфонат OsteoSense 680EX (NEV10020EX, Perkin-Elmer, США) и краситель липидных мембран PKH67 (MIDI67-1KT, Sigma-

Таблица 1. Клинико-патологическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получавших комбинированную липидснижающую терапию

Table 1. Clinicopathological features of patients with acute coronary syndrome (ACS) and chronic coronary syndrome (CCS) who received combination lipid-lowering therapy

Параметр / Parameter	ОКС / ACS, n = 10	Стабильная ИБС / CCS, n = 5	p
Возраст, лет / Age, years, Me [Q1; Q3]	59 (51; 68)	56 (54; 70)	0,739
Мужской пол / Male gender, n (%)	7 (70)	2 (40)	0,263
Гипертоническая болезнь / Arterial hypertension, n (%)	9 (90)	5 (100)	0,439
Ишемическая болезнь сердца / Coronary artery disease, n (%)	6 (60)	5 (100)	0,077
Инфаркт миокарда в анамнезе / Past medical history of myocardial infarction, n (%)	3 (30)	4 (80)	0,094
Мультифокальный атеросклероз / Peripheral atherosclerosis, n (%)	6 (60)	3 (60)	0,872
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	10 (100)	5 (100)	1,000
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	0 (0)	2 (40)	0,032
Ожирение / Obesity, n (%)	4 (40)	2 (40)	0,803
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	2 (20)	3 (60)	0,158
Проведение коронарной ангиографии / Coronary angiography, n (%)	10 (100)	5 (100)	1,000
Коронарный атеросклероз / Coronary atherosclerosis, n (%)	6 (60)	5 (100)	0,145
Количество коронарных артерий со стенозом 70% и более / Number of coronary arteries with $> 70\%$ stenosis, Me [Q1; Q3]	1 (1; 1)	1 (1; 2)	0,523
Проведение стентирования / Coronary angioplasty, n (%)	6 (100)	5 (100)	1,000
Проведение коронарного шунтирования / Coronary artery bypass graft surgery, n (%)	0 (0)	2 (40)	0,032

Aldrich, США), позволяющий дифференцировать КПЧ от внеклеточных мембранных везикул аналогичного размера (200–1 000 нм). После окрашивания КПЧ детектировались на проточном цитометре как OsteoSense 680EX-положительные PKN67-отрицательные события. Референсными значениями КПЧ в сыворотке крови считались показатели от 245 до 495 КПЧ/мкл [15].

Оценку минеральной емкости сыворотки крови (минеральный стресс-тест), отражающей ее способность компенсировать возможные нарушения минерального обмена, проводили посредством спектрофотометрии на длине волны 650 нм (ОП650) через 24 ч после перенасыщения сыворотки пациента ионами кальция (используя в качестве донора ионов кальция кальций хлористый безводный, CAS 10043-52-4, 8.06.01509, АО «Химреактивснаб», Россия) и фосфора (используя в качестве донора фосфат-анионов натрия фосфорнокислый 2-замещенный 12-водный, CAS 10039-32-4, 8.06.00855, АО «Химреактивснаб», Россия) до конечной концентрации CaCl_2 и $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ в 2 ммоль/л. После вычитая значения контрольной сыворотки крови (без добавления CaCl_2 и $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$) из значения опытного образца референсным значением склонности сыворотки к формированию КПЧ считали показатель $\leq 0,009$ условных единиц.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США) и непараметрических критериев ввиду малого размера выборки. Для описания данных использовали медиану (Me), нижний (Q1, 25%) и верхний (Q3, 75%) квартили, численное различие между которыми представляли как межквартильный диапазон (МКД). В случае парных измерений (сравнение характеристик до и

после КЛТ) использовали критерий Уилкоксона, в случае непарных (сравнение характеристик у пациентов с ОКС и стабильной ИБС) применяли U-критерий Манна – Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Пациенты с ОКС и стабильной ИБС имели сопоставимые уровни ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ как до начала КЛТ, так и после ее завершения (табл. 2, рис. 1). Медианная молярная концентрация ОХ до КЛТ в группе ОКС составила 6,3 ммоль/л (МКД: 5,00–7,78), в группе стабильной ИБС – 6,2 ммоль/л (МКД: 4,60–6,65, $p = 0,49$). После КЛТ медианная молярная концентрация ОХ снизилась до 3,2 ммоль/л (МКД: 2,57–3,82) у пациентов с ОКС и до 3,4 ммоль/л у больных стабильной ИБС (МКД: 2,70–4,65, $p = 0,66$). Медианная молярная концентрация ХС-ЛПНП до КЛТ в группе ОКС составила 4,0 ммоль/л (МКД: 3,15–5,23), в группе стабильной ИБС – 3,61 ммоль/л (МКД: 2,44–4,20, $p = 0,25$). После лечения медианная молярная концентрация ХС-ЛПНП снизилась до 1,52 ммоль/л (МКД: 1,04–1,98) в группе ОКС и до 1,22 ммоль/л в группе стабильной ИБС (МКД: 0,71–2,15, $p = 0,42$). До начала КЛТ медианная молярная концентрация ТГ в группе ОКС составила 2,05 ммоль/л (МКД: 1,50–3,22), в группе стабильной ИБС – 1,1 ммоль/л (МКД: 0,85–1,75, $p = 0,05$). После лечения медианная молярная концентрация ТГ в группе ОКС снизилась до 1,35 ммоль/л (МКД: 0,92–1,80), в группе стабильной ИБС – до 0,70 ммоль/л (МКД: 0,70–2,55, $p = 0,49$). Медианная молярная концентрация ХС-ЛПВП в группе ОКС до лечения составила 1,1 ммоль/л (МКД: 0,85–1,27), в группе стабильной ИБС – 1,86 ммоль/л (МКД: 1,43–2,04, $p = 0,018$). После лечения медианная молярная концентрация

Таблица 2. Параметры липидограммы у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после комбинированной липидснижающей терапии (КЛТ)

Table 2. Lipid profile parameters in patients with acute coronary syndrome (ACS) and chronic coronary syndrome (CCS) before and after the combination lipid-lowering therapy (CLT)

Параметр / Parameter	ОКС / ACS, n = 10			Стабильная ИБС / CCS, n = 5			p	
	До КЛТ / Before the CLT	После КЛТ / After the CLT	p	До КЛТ / Before the CLT	После КЛТ / After the CLT	p	До КЛТ / Before the CLT	После КЛТ / After the CLT
Молярная концентрация общего холестерина в сыворотке крови, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L, Me [Q1; Q3]	6,3 (5,00; 7,78)	3,2 (2,57; 3,82)	0,002	6,2 (4,60; 6,65)	3,4 (2,70; 4,65)	0,062	0,49	0,66
Молярная концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, ммоль/л / Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L, Me [Q1; Q3]	4,0 (3,15; 5,23)	1,52 (1,04; 1,98)	0,002	3,61 (2,44; 4,20)	1,22 (0,71; 2,15)	0,062	0,25	0,42
Молярная концентрация триглицеридов в сыворотке крови, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L, Me [Q1; Q3]	2,05 (1,50; 3,22)	1,35 (0,92; 1,80)	0,019	1,1 (0,85; 1,75)	0,70 (0,70; 2,55)	0,999	0,05	0,49
Молярная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, ммоль/л / High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L, Me [Q1; Q3]	1,1 (0,85; 1,27)	1,31 (1,05; 1,38)	0,018	1,86 (1,43; 2,04)	1,67 (1,32; 1,78)	0,375	0,018	0,037

ХС-ЛПВП в группе ОКС составила 1,31 ммоль/л (МКД: 1,05–1,38), в группе стабильной ИБС – 1,67 ммоль/л (МКД: 1,32–1,78, $p = 0,037$).

Следует отметить более эффективное снижение атерогенных фракций липидов (ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ) после КЛТ у пациентов с ОКС ($p = 0,002$, $p = 0,002$ и $p = 0,019$ соответственно) в сравнении с больными стабильной ИБС ($p = 0,062$, $p = 0,062$ и $p = 0,999$ соответственно), а также повышение молярной концентрации ХС-ЛПВП после КЛТ у пациентов с ОКС ($p = 0,018$) и отсутствие такового у больных стабильной ИБС ($p = 0,375$; см. табл. 2, рис. 2). Данные результаты указывают на более выраженный эффект КЛТ у пациентов с ОКС.

Далее проанализировано влияние КЛТ на показатели минерального гомеостаза. Медианная концентрация КПЧ до начала КЛТ в группе ОКС составила 345,4 КПЧ/мкл (МКД: 292,0–467,6), что было выше в сравнении с группой стабильной ИБС – 273,4 КПЧ/мкл (МКД: 202,2–338,0, $p = 0,040$; рис. 3). После КЛТ статистически значимых различий между группами не выявлено, медианная концентрация КПЧ у пациентов с ОКС составила 299 КПЧ/мкл (МКД: 234,4–381,7), в группе больных стабильной ИБС – 276,7 КПЧ/мкл (МКД: 244,0–361,0), при этом статистически значимых различий

между группами не выявлено ($p = 0,80$; см. рис. 3, А–С). Изменения концентрации КПЧ внутри каждой группы до и после КЛТ не достигли статистической значимости ($p = 0,10$ для ОКС и $p = 0,19$ для ИБС; см. рис. 3, А–С). Отсутствие детекции КПЧ (OsteoSense 680EX-положительных РКН67-отрицательных событий, гейт Q2-UL) в холостых пробах и отрицательном контроле подтвердило техническую валидность результата (см. рис. 3, D).

Медианное повышение оптической плотности на длине волны 650 нм (ОП650) после перенасыщения сыворотки крови ионами кальция и фосфора, отражающее склонность сыворотки к формированию КПЧ, до КЛТ составило у пациентов с ОКС 0,006 усл. ед. (МКД: 0,003–0,011), у больных со стабильной ИБС – 0,005 усл. ед. (МКД: 0,002–0,007, $p = 0,49$; рис. 4). После КЛТ значения ОП650 были практически аналогичными – 0,005 усл. ед. (МКД: 0,001–0,008) в группе пациентов с ОКС и 0,006 усл. ед. (МКД: 0,004–0,009, $p = 0,49$) у больных со стабильной ИБС (см. рис. 4). Также не выявлено существенных изменений значений ОП650 до и после КЛТ как в группе ОКС ($p = 0,77$), так и в группе стабильной ИБС ($p = 0,31$).

В общей выборке (включающей пациентов с ОКС и со стабильной ИБС) до и после КЛТ также

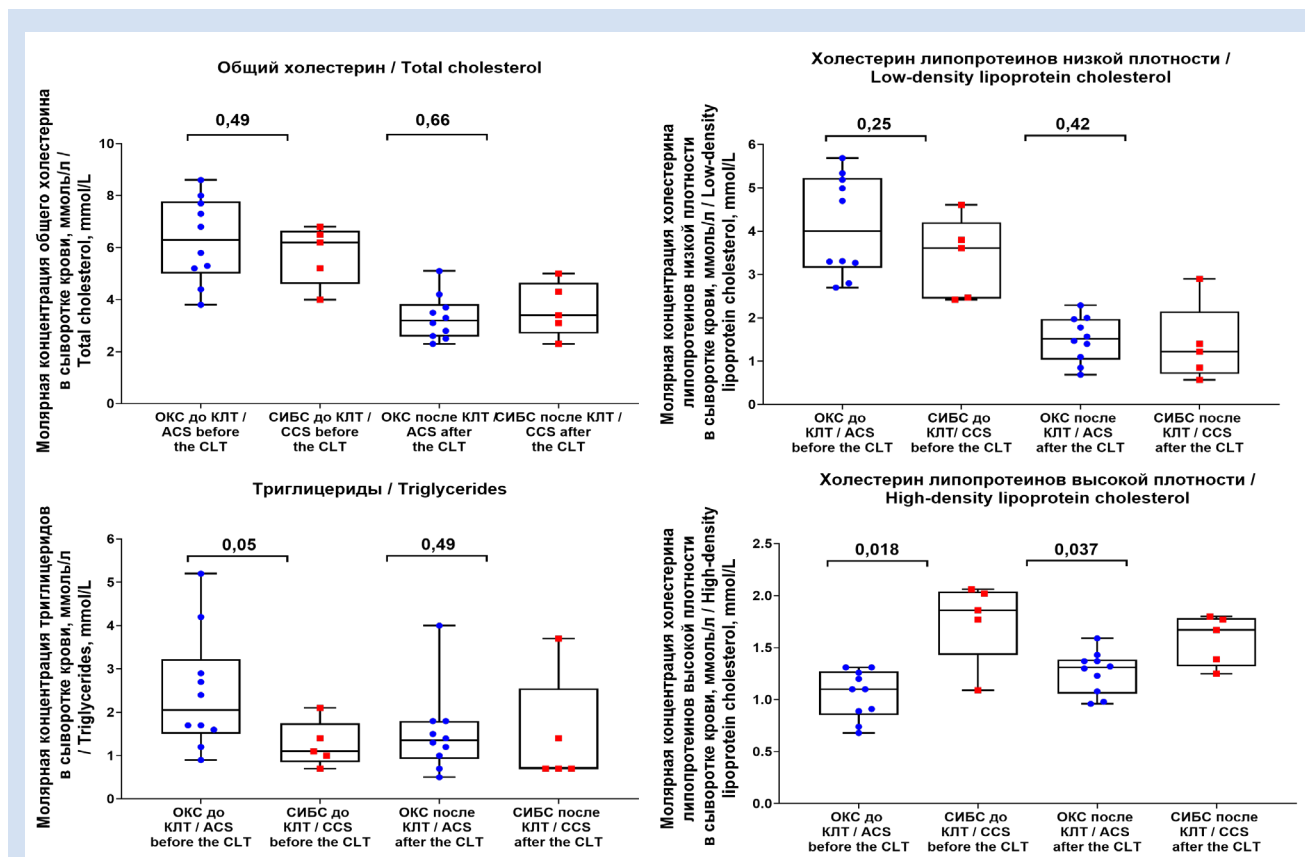


Рисунок 1. Сравнение медианной молярной концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов между группами пациентов с ОКС и стабильной ИБС до и после КЛТ

Примечание: КЛТ – комбинированная липидснижающая терапия; ОКС – острый коронарный синдром; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

Figure 1. Median levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in patients with ACS and CCS before and after the CLT

Note: ACS – acute coronary syndrome; CCS – chronic coronary syndrome; CLT – combination lipid-lowering therapy.

не установлено значимых изменений ни в концентрации КПЧ в крови, ни в склонности сыворотки к формированию КПЧ при индуцированном минеральном стрессе. Медианное значение ОП650 до и после КЛТ составило $+0,005$ усл. ед. (МКД: $0,003-0,009$), что указывает на отсутствие существенных изменений ($p = 0,91$, рис. 5). Медианная концентрация КПЧ в сыворотке крови пациентов до начала КЛТ – $333,6$ КПЧ/мкл (МКД: $273,4-403,4$), после КЛТ – $287,9$ КПЧ/мкл (МКД: $237,5-357,4$), данные различия также не были статистически значимыми ($p = 0,38$; см. рис. 5).

Анализ корреляции параметров липидного и минерального гомеостаза выявил выраженную прямую корреляцию между концентрацией КПЧ и молярной концентрацией ТГ в сыворотке крови ($r = 0,484$, $p = 0,069$ до КЛТ; $r = 0,498$, $p = 0,072$ после КЛТ), а также обратную корреляцию между концентрацией КПЧ и молярной концентрацией ХС-ЛПВП ($r = -0,386$, $p = 0,15$ до КЛТ; $r = -0,466$, $p = 0,094$ после КЛТ; табл. 3). Техническая валидность анализа была подтверждена прямой сильной корреляционной связью между молярными концентрациями ОХ и ХС-ЛПНП ($r = 0,927$, $p < 0,001$ до КЛТ; $r = 0,703$, $p = 0,004$ после КЛТ), а также ОХ и ТГ ($r = 0,404$, $p = 0,13$ до КЛТ; $r = 0,373$, $p = 0,17$ после КЛТ; см. табл. 3).

У трех пациентов после КЛТ наблюдалось снижение исходной концентрации КПЧ и повышение склонности сыворотки крови к их формированию при индуцированном минеральном стрессе, что может указывать на сниженную минеральную емкость сыворотки крови (то есть ограниченную возможность компенсации нарушений минерального обмена). В целом отсутствие значимых различий свидетельствовало о стабильности минерального гомеостаза на фоне КЛТ, хотя индивидуальные случаи изменений требуют дополнительного изучения в совокупности с данными об уровнях общего белка, альбумина, общего и ионизированного кальция.

Обсуждение

В результате исследования продемонстрировано, что КЛТ у пациентов с ОКС и стабильной ИБС приводила к значительному снижению молярной концентрации ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ, при этом концентрация КПЧ и минеральная емкость сыворотки крови оставались стабильными. Эти результаты подтверждают эффективность КЛТ в снижении атерогенных фракций липидов, что согласуется с данными предыдущих исследований [16]. Однако в отличие от работ [17], где сообщалось о влиянии гиполипидемической терапии на минеральный обмен, в данном исследовании не выявлено зна-

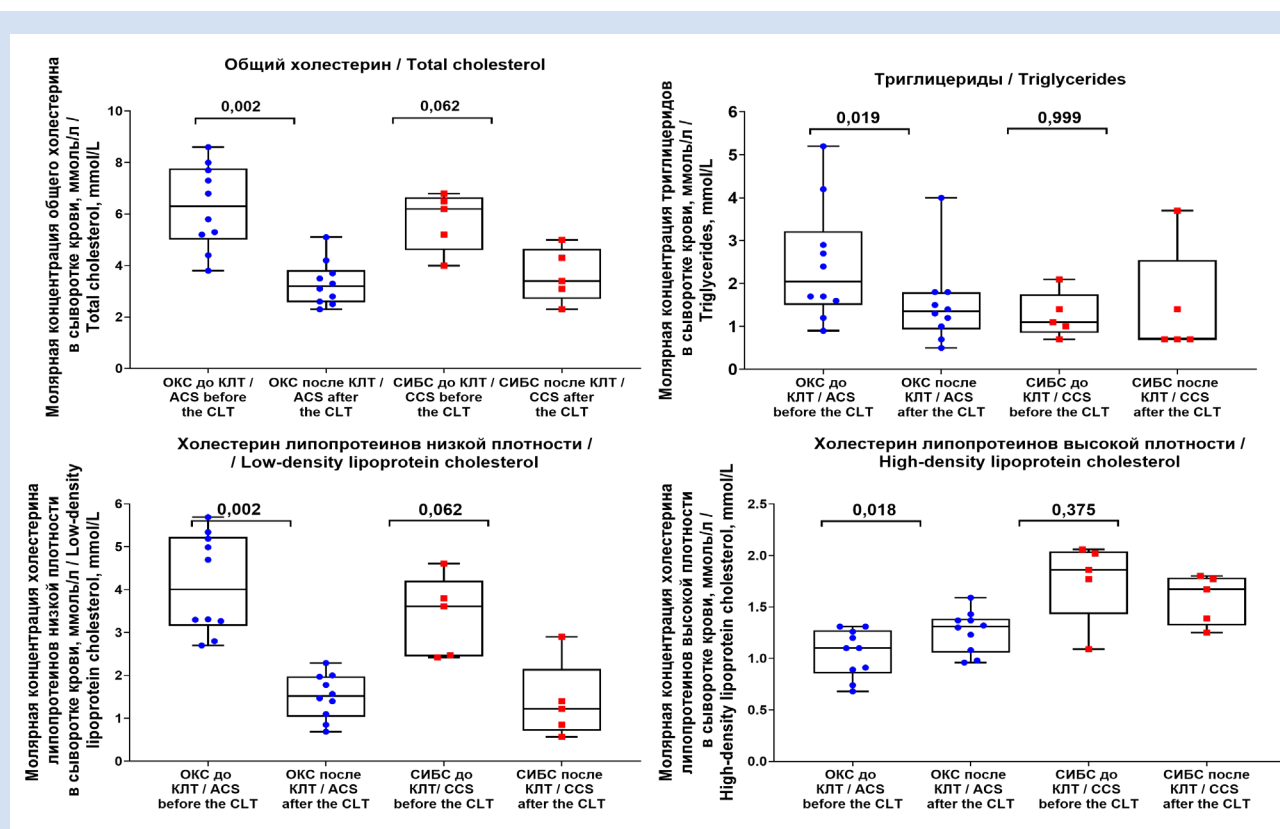


Рисунок 2. Сравнение медианной молярной концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов на различных временных точках (до и после КЛТ) у пациентов с ОКС и со стабильной ИБС
Примечание: КЛТ – комбинированная липидснижающая терапия; ОКС – острый коронарный синдром; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

Figure 2. Median levels of total cholesterol (TH), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) before and after the CLT in patients with ACS and CCS

Note: ACS – acute coronary syndrome; CCS – chronic coronary syndrome; CLT – combination lipid-lowering therapy.

чимых изменений концентрации КПЧ в сыворотке крови или склонности сыворотки крови к формированию КПЧ в условиях минерального стресса до и после КЛТ.

Патофизиологическая роль КПЧ как скелетных депо избыточного кальция и фосфатов актив-

но исследуется в кардио- и нефрологии [18]. Их ускоренное образование в крови ассоциировано с повышенным риском развития артериальной гипертензии [19], инфаркта миокарда, хронической ишемии головного мозга и ишемического инсульта [9, 10, 14], а также смертью от болезней системы

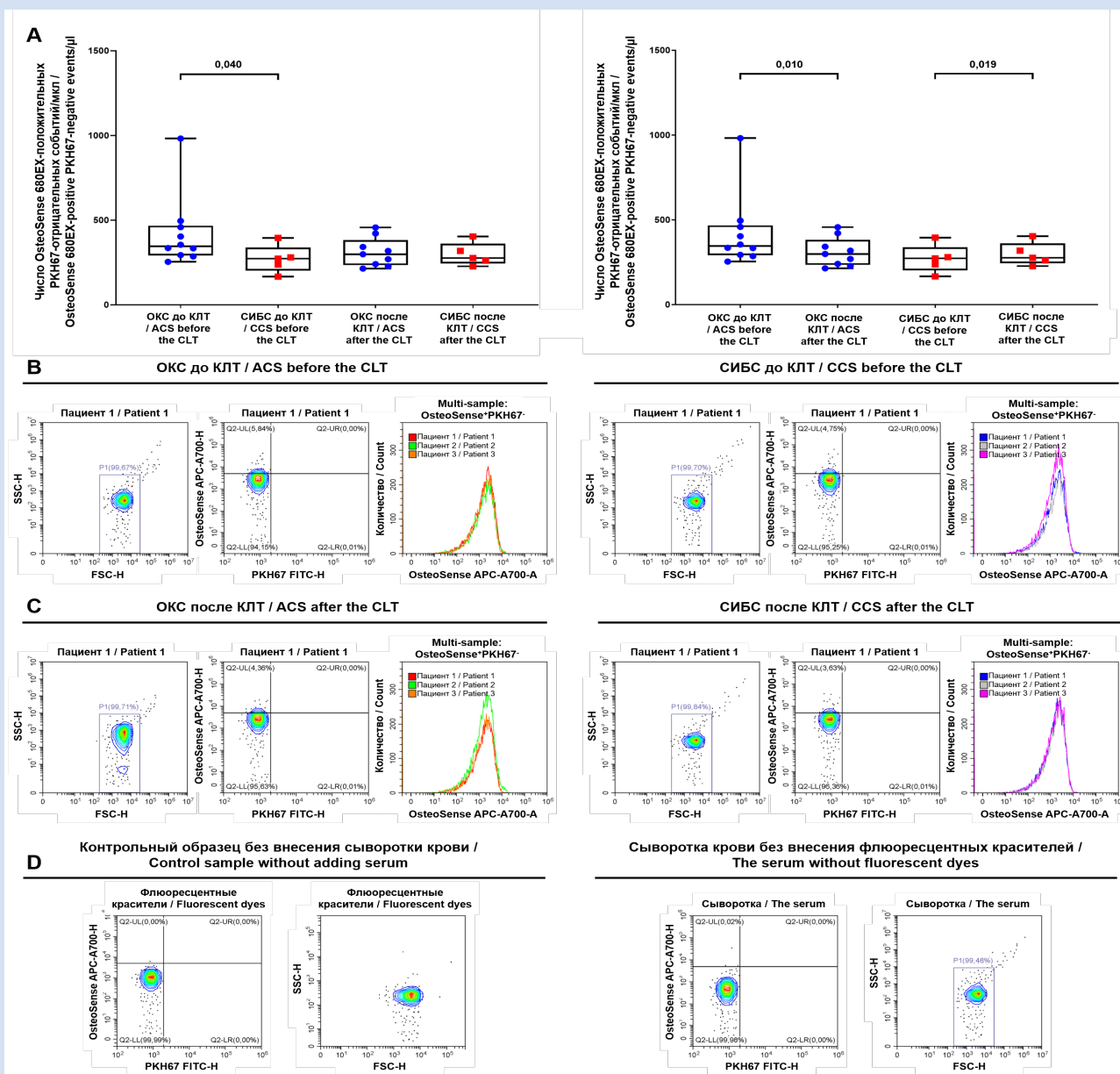


Рисунок 3. Сравнение концентрации КПЧ (OsteoSense 680EX-положительных PKH67-отрицательных событий) в сыворотке крови пациентов с ОКС и со стабильной ИБС до и после КЛТ. А. Статистический анализ определения концентрации КПЧ. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту. График типа «коробка с усами», центральная линия отражает медиану, границы «коробок» – 25-й и 75-й процентиля, «усы» – минимальное и максимальное значения. Значения p указаны над графиками. В. Репрезентативные проточно-цитометрические графики определения КПЧ в сыворотке крови пациентов с ОКС (слева) и со стабильной ИБС (справа) до КЛТ. С. Репрезентативные проточно-цитометрические графики определения КПЧ в сыворотке крови пациентов с ОКС (слева) и со стабильной ИБС (справа) после КЛТ. D. Репрезентативные проточно-цитометрические графики определения КПЧ в растворах флуоресцентных красителей без внесения сыворотки крови (слева) и сыворотка крови без внесения флуоресцентных красителей (справа)

Примечание: КЛТ – комбинированная липидснижающая терапия; КПЧ – кальципротеиновые частицы; ОКС – острый коронарный синдром; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

Figure 3. Serum levels of CPPs (OsteoSense 680EX-positive PKH67-negative events) in the serum of patients with ACS and CCS before and after the CLT. A. Statistical analysis. Each dot on the plot represents a measurement for one patient. Box-and-whisker plot. The center line, boxes boundaries, and the whiskers indicate median, 25th and 75th percentiles, and minimum/maximum values, respectively. P values are indicated above the plots. B. Representative flow cytometry plots of CPP measurements in the serum of patients with ACS (left) and CCS (right) before the CLT. C. Representative flow cytometry plots of CPP measurements in the serum of patients with ACS (left) and CCS (right) after the CLT. D. Representative flow cytometry plots of CPP measurements in the fluorescent dyes without the serum (left) and in the serum without fluorescent dyes (right)

Note: ACS – acute coronary syndrome; CCS – chronic coronary syndrome; CLT – combination lipid-lowering therapy.

кровообращения у пациентов без хронической болезни почек [20]. В проспективном исследовании CRIC (NCT04185844) установлена связь между ускоренным образованием КПЧ и степенью кальцификации коронарных артерий [21], а также прогрессированием хронической болезни почек, повышенным риском развития острых сердечно-сосудистых событий и общей летальностью у пациентов с хронической болезнью почек 2–4-й стадии [22]. В исследовании EVOLVE (NCT00345839) у пациентов с требующей гемодиализа хронической болезнью почек 5-й стадии повышенная склонность сыворотки к формированию КПЧ коррелировала с прогрессированием заболеваний периферических артерий, инфарктом миокарда и общей летальностью [23]. Наконец, в исследовании PREVEND (NCT03073018) ускоренное формирование КПЧ было ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [24]. Эти данные подчеркивают клиническую значимость КПЧ в прогрессировании болезней системы кровообращения и хронической болезни почек, а также ценность их дальнейшего изучения как биомаркера и терапевтической мишени.

В свете этих данных отсутствие изменений концентрации КПЧ на фоне КЛТ требует дальнейшего изучения. Возможно, КЛТ не оказывает непосред-

ственного влияния на минеральный гомеостаз либо требуются более длительные сроки наблюдения для адекватной оценки такой биохимической связи. Также это может свидетельствовать о необходимости сочетанной коррекции липидного профиля и фосфорнокальциевого обмена. Одним из наиболее распространенных является так называемый тест Т50, разработанный А. Pasch и соавт. [25], который оценивает время перехода первичных (сферических, менее токсичных) КПЧ во вторичные (кристаллические, более патогенные) формы. Более высокие значения Т50 свидетельствуют о сохраненной минеральной емкости сыворотки крови, тогда как более низкие значения Т50 указывают на наличие нарушений минерального гомеостаза. В нашем исследовании использовался альтернативный метод – минеральный стресс-тест, который основан на перенасыщении сыворотки ионами кальция и фосфата до конечной концентрации 2 ммоль/л с последующей оценкой минеральной емкости сыворотки крови по изменению ее оптической плотности до и после ее перенасыщения. В отличие от теста Т50, где используются супрафизиологические концентрации солей (10 ммоль/л Ca^{2+} и 6 ммоль/л PO_4^{3-}) [25], данный подход более приближен к физиологическим условиям, что снижает вероятность искусственного ускорения преципитации КПЧ.

Таблица 3. Анализ корреляционных связей между параметрами липидного и минерального гомеостаза до и после КЛТ
Table 3. Correlation analysis between the parameters of lipid and mineral profile before and after the combination lipid-lowering therapy (CLT)

Параметр / Parameter	ОХ до КЛТ / TC before CLT	ОХ после КЛТ / TC after CLT	ХС-ЛПНП до КЛТ / LDL-C before CLT	ХС-ЛПНП после КЛТ / LDL-C after CLT	ТГ до КЛТ / TG before CLT	ТГ после КЛТ / TG after CLT	ХС-ЛПВП до КЛТ / HDL-C before CLT	ХС-ЛПВП после КЛТ / HDL-C after CLT	СКПЧ до КЛТ / CCPP before CLT	СКПЧ после КЛТ / CCPP after CLT	ОП650 до КЛТ / OD650 before CLT	ОП650 после КЛТ / OD650 after CLT
ОХ до КЛТ / TC before CLT	1,000	0,391	0,927	0,305	0,404	0,035	0,277	0,215	0,086	-0,119	-0,090	0,145
ОХ после КЛТ / TC after CLT	0,391	1,000	0,224	0,703	0,211	0,373	0,343	0,485	-0,093	-0,088	0,272	0,281
ХС-ЛПНП до КЛТ / LDL-C before CLT	0,927	0,224	1,000	0,335	0,252	-0,087	0,152	-0,021	-0,011	-0,090	-0,282	0,217
ХС-ЛПНП после КЛТ / LDL-C after CLT	0,305	0,703	0,335	1,000	0,077	0,052	-0,031	0,068	0,043	-0,148	0,109	0,188
ТГ до КЛТ / TG before CLT	0,404	0,211	0,252	0,077	1,000	0,631	-0,275	-0,233	0,484	0,226	0,363	-0,259
ТГ после КЛТ / TG after CLT	0,035	0,373	-0,087	0,052	0,631	1,000	-0,076	-0,311	0,135	0,498	0,070	-0,345
ХС-ЛПВП до КЛТ / HDL-C before CLT	0,277	0,343	0,152	-0,031	-0,275	-0,076	1,000	0,474	-0,386	-0,240	-0,136	0,200
ХС-ЛПВП после КЛТ / HDL-C after CLT	0,215	0,485	-0,021	0,068	-0,233	-0,311	0,474	1,000	-0,223	-0,466	0,325	0,363
СКПЧ до КЛТ / CCPP before CLT	0,086	-0,093	-0,011	0,043	0,484	0,135	-0,386	-0,223	1,000	0,314	0,368	-0,467
СКПЧ после КЛТ / CCPP after CLT	-0,119	-0,088	-0,090	-0,148	0,226	0,498	-0,240	-0,466	0,314	1,000	-0,037	-0,266
ОП650 до КЛТ / OD650 before CLT	-0,090	0,272	-0,282	0,109	0,363	0,070	-0,136	0,325	0,368	-0,037	1,000	0,182
ОП650 после КЛТ / OD650 after CLT	0,145	0,281	0,217	0,188	-0,259	-0,345	0,200	0,363	-0,467	-0,266	0,182	1,000

Примечание: статистически значимые корреляционные связи выделены жирным шрифтом. КЛТ – комбинированная липидснижающая терапия; ОП650 – повышение оптической плотности на длине волны 650 нм после 24-часового перенасыщения сыворотки крови ионами кальция и фосфора (+2 ммоль/л); ОХ – молярная концентрация общего холестерина в сыворотке крови; СКПЧ – концентрация кальципротеиновых частиц в сыворотке крови; ТГ – молярная концентрация триглицеридов в сыворотке крови; ХС-ЛПВП – молярная концентрация липопротеинов холестерина высокой плотности в сыворотке крови; ХС-ЛПНП – молярная концентрация липопротеинов холестерина низкой плотности в сыворотке крови.
Note: Statistically significant correlations are marked bold. CCPP – serum level of calciprotein particles; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; OD650 – increment of optical density at 650 nm wavelength after the 24-hour serum supersaturation with calcium and phosphate (+2 mmol/L); TC – total cholesterol; TG – triglycerides.

Проточно-цитометрическая детекция КПЧ в данном исследовании осуществлялась с использованием флуоресцентного меченого бисфосфоната OsteoSense 680EX, обладающего высокой аффинностью к фосфату кальция. Этот метод применялся в работах E.R. Smith и соавт., где данный краситель был использован для обнаружения КПЧ в сыворотке пациентов с ХБП [26]. Стоит отметить, что до КЛТ концентрация КПЧ была достоверно выше в группе ОКС по сравнению со стабильной ИБС (345,4 и 273,4 КПЧ/мкл соответственно, $p = 0,04$), хотя КЛТ не оказывала влияния на данный параметр. Таким образом, КЛТ эффективно снижа-

ла уровень атерогенных фракций липидов, но не была ассоциирована с изменением параметров минерального гомеостаза, что подчеркивает необходимость поиска дополнительных терапевтических стратегий, способных воздействовать на КПЧ.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, размер выборки был относительно небольшим, что негативно влияло на статистическую мощность анализа. Во-вторых, период наблюдения составил 4 мес., что не позволяет оценить долгосрочное влияние КЛТ на фосфорнокальциевый

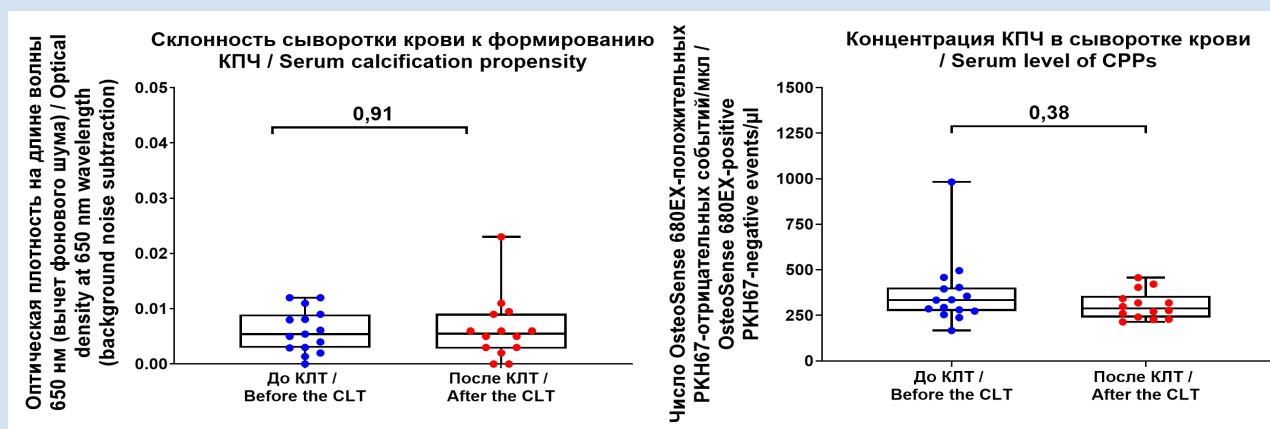


Рисунок 4. Сравнение склонности сыворотки крови пациентов с ОКС и со стабильной ИБС к формированию КПЧ при индуцированном минеральном стрессе до и после КЛТ. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту. График типа «коробка с усами», центральная линия отражает медиану, границы «коробок» – 25-й и 75-й процентиля, границы «усов» – минимальное и максимальное значения. Значения p указаны над графиками

Примечание: КЛТ – комбинированная липидснижающая терапия; КПЧ – кальципротеиновые частицы; ОКС – острый коронарный синдром; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца.

Figure 4. Serum calcification propensity in patients with ACS and CCS before and after the CLT. Each dot on the box-and-whisker plot represents a measurement for one patient. The center line, boxes boundaries, and the whiskers indicate median, 25th and 75th percentiles, and minimum/maximum values, respectively. P values are indicated above the plots

Note: ACS – acute coronary syndrome; CCS – chronic coronary syndrome; CLT – combination lipid-lowering therapy.

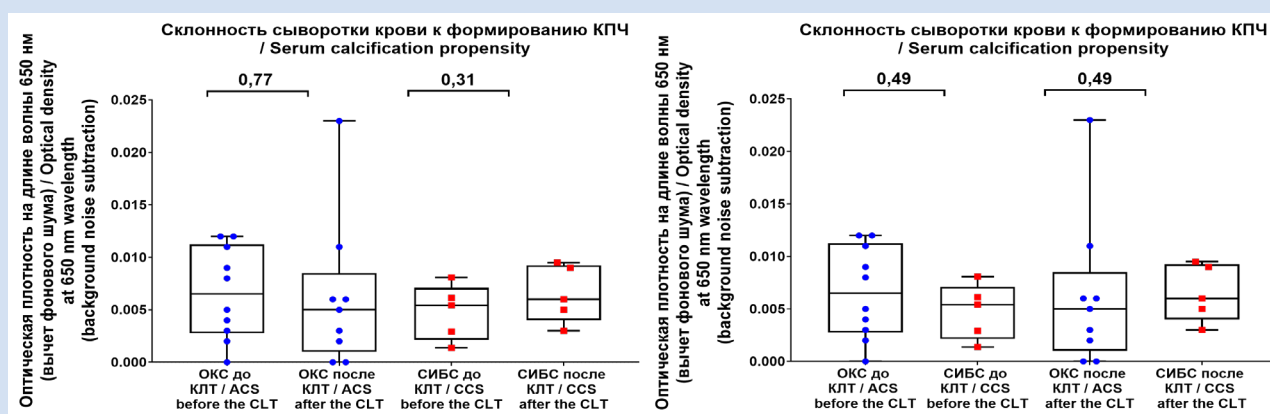


Рисунок 5. Сравнение концентрации КПЧ (слева) и склонности сыворотки крови пациентов с коронарным атеросклерозом (объединенная выборка пациентов с ОКИ и стабильной ИБС) к формированию КПЧ при индуцированном минеральном стрессе (справа) до и после КЛТ. Статистический анализ проведен с использованием критерия Уилкоксона. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту. График типа «коробка с усами», центральная линия отражает медиану, границы «коробок» – 25-й и 75-й процентиля, границы «усов» – минимальное и максимальное значения. Значения p указаны над графиками

Примечание: КЛТ – комбинированная липидснижающая терапия; КПЧ – кальципротеиновые частицы.

Figure 5. Serum levels of CPPs (left) and serum calcification propensity (right) in patients with coronary atherosclerosis (ACS and CCS combined) before and after the CLT. Wilcoxon matched-pairs signed-rank test. P values are indicated above the plots. Each dot on the box-and-whisker plot represents a measurement for one patient. The center line, boxes boundaries, and the whiskers indicate median, 25th and 75th percentiles, and minimum/maximum values, respectively. P values are indicated above the plots

Note: CLT – combination lipid-lowering therapy.

обмен. В-третьих, исследование носило одноцен-
тротный характер, что ограничивает возможность
экстраполяции результатов на более широкую по-
пуляцию пациентов. Исследования с более широ-
кими когортами пациентов, расширенным сроком
наблюдения и мультицентровым дизайном помогут
лучше понять влияние КЛТ на минеральный гоме-
остаз и его возможные клинические последствия.

Заключение

Четырехмесячное применение КЛТ, включа-
ющей статины (аторвастатин или розувастатин),
ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб) и
ингибитор PCSK9 (алирокумаб), у пациентов с
ОКС и стабильной ИБС продемонстрировало без-
опасность и эффективность в снижении молярной
концентрации ОХ, ХС-ЛПНП и ТГ. В то же время
КЛТ не оказала значимого влияния на concentra-
цию КПЧ и минеральную емкость сыворотки крови
при ее перенасыщении ионами кальция и фосфора.
Несмотря на улучшения липидного профиля, для
достижения целевых значений липидограммы у па-
циентов обеих групп было необходимым дальней-
шее продолжение КЛТ. В этом контексте представ-

ляется клинически обоснованной интенсификация
терапии за счет более широкого применения эзети-
миба и повышения приверженности пациентов к
немедикаментозной коррекции дислипидемии.

Конфликт интересов

Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфлик-
та интересов. Д.Ю. Седых заявляет об отсутствии
конфликта интересов. О.Н. Хрячкова заявляет об
отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева
заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г.
Кутихин входит в редакционную коллегию журна-
ла «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых
заболеваний». В.В. Кашталап заявляет об отсут-
ствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках поискового научно-
го исследования № 0419-2023-0001 «Управление
рисками, ассоциированными с коморбидностью, у
пациентов с болезнями системы кровообращения
на основе применения инновационных лечебно-ди-
агностических и реабилитационных медицинских
технологий».

Информация об авторах

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических
наук заведующая лабораторией молекулярной, трансляци-
онной и цифровой медицины отдела экспериментальной
медицины федерального государственного бюджетного на-
учного учреждения «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-
1518-3888

Седых Дарья Юрьевна, кандидат медицинских наук
старший научный сотрудник лаборатории патологии кро-
вообращения отдела клинической кардиологии федераль-
ного государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт комплексных про-
блем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Рос-
сийская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Хрячкова Оксана Николаевна, кандидат биологических
наук научный сотрудник лаборатории геномной медици-
ны отдела экспериментальной медицины федерального
государственного бюджетного научного учреждения «На-
учно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская
Федерация; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук,
доцент, профессор РАН заведующая лабораторией иссле-
дований гомеостаза отдела экспериментальной медицины
федерального государственного бюджетного научного уч-
реждения «Научно-исследовательский институт комплекс-
ных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово,
Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук
заведующий отделом экспериментальной медицины
федерального государственного бюджетного научного уч-
реждения «Научно-исследовательский институт комплекс-
ных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово,
Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Author Information Form

Shishkova Daria K., PhD, Head of the Laboratory for
Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department
of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution
“Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-
0002-1518-3888

Sedykh Daria Yu., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory
for Circulation Pathology, Department of Clinical Cardiology,
Federal State Budgetary Institution “Research Institute for
Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo,
Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Hryachkova Oksana N., PhD, Researcher, Laboratory for
Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine,
Federal State Budgetary Institution “Research Institute for
Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo,
Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Gruzdeva Olga V., MD, PhD, Professor of the Russian
Academy of Sciences, Head of the Laboratory for Homeostasis
Research, Department of Experimental Medicine, Federal State
Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;
ORCID 0000-0002-7780-829X

Kutikhin Anton G., MD, PhD, Head of the Department of
Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution
“Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-
0001-8679-4857

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Kashtalap Vasily V., MD, PhD, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Вклад авторов в статью

ИДК – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СДЮ – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХОН – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГОВ – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SDK – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

SDY – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KON – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GOV – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAG – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVV – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007.
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
4. Cuchel M., Raal F.J., Hegele R.A., Al-Rasadi K., Arca M., Aversa M., Bruckert E., Freiburger T., et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.
5. Ray K.K., Haq I., Bilitou A., Manu M.C., Burden A., Aguiar C., Arca M., Connolly D.L., et al.; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. Lancet Reg Health Eur. 2023;29:100624. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100624.
6. Krychtiuk K.A., Ahrens I., Drexel H., Halvorsen S., Hassager C., Huber K., Kurpas D., Niessner A., et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(12):939-949. doi: 10.1093/ehjacc/zuac123.
7. Gaba P., O'Donoghue M.L., Park J.G., Wiviott S.D., Atar D., Kuder J.F., Im K., Murphy S.A., et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. Circulation. 2023;147(16):1192-1203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063399.
8. Schwartz G.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Bujas-Bobanovic M., Diaz R., Fazio S., Fras Z., et al.; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J. 2023;44(16):1408-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehad144.
9. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A., Sinitsky M.Y., Kostyunin A.E., Tsepokina A.V., Gruzdeva O.V., Mironov A.V., et al. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.
10. Шишкова Д.К., Матвеева В.Г., Маркова В.Е., Хрячкова О.Н., Индукаева Е.В., Шабаев А.Р., Фролов А.В., Ку-

тихин А.Г. Количественная оценка исходной концентрации кальций-фосфатных бионов как скринингового маркера минерального гомеостаза крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с хронической болезнью почек. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5064. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5064.

11. Shishkova D., Markova V., Markova Y., Sinitsky M., Sinitskaya A., Matveeva V., Torgunakova E., Lazebnaya A., Stepanov A., Kutikhin A. Calcioprotein Particles Trigger Activation and Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Monocytes. *Biochemistry (Mosc)*. 2025;90(1):132-160. doi: 10.1134/S0006297924604064.

12. Shishkova D., Lobov A., Zainullina B., Matveeva V., Markova V., Sinitskaya A., Velikanova E., Sinitsky M., Kanonykina A., Dyleva Y., Kutikhin A. Calcioprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

13. Tamargo I.A., Baek K.I., Kim Y., Park C., Jo H. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(11):738-753. doi: 10.1038/s41569-023-00883-1.

14. Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Хрячкова О.Н., Фролов А.В., Шабая А.Р., Загородников Н.И., Маркова В.Е., Богданов Л.А., Осеев Н.Ю., Индукаева Е.В., Груздева О.В. Закономерности формирования кальций-фосфатных бионов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):39-48. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3881.

15. Шишкова Д. К., Кутихин А. Г., Маркова В.Е., Матвеева В.Г.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Тест-система для скрининга нарушений минерального гомеостаза крови. Патент № 2829335 Рос. Федерация: МПК G01N 33/52. 30.10.2024.

16. Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U., Banach M., Mach F., Tokgözoğlu L.S., Connolly D.L., Gerrits A.J., Stroes E.S.G., Masana L., Kastelein J.J.P. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830-833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.

17. Yun K., Zhang S., Yang X., Man D., Yao J., Wang W., Han X. Corrected Serum Ionized Calcium as a Risk Factor Related to Adult Dyslipidemia. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:916991. doi: 10.3389/fcvm.2022.916991.

18. Kutikhin A.G., Feenstra L., Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Hillebrands J.L., Krenning G. Calcioprotein Particles:

Balancing Mineral Homeostasis and Vascular Pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(5):1607-1624. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315697.

19. Pruijm M., Lu Y., Megdiche F., Piskunowicz M., Milani B., Stuber M., Bachtler M., Vogt B., Burnier M., Pasch A. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2017;35(10):2044-2052. doi: 10.1097/HJH.0000000000001406.

20. Bojic M., Koller L., Cejka D., Niessner A., Bielez B. Propensity for Calcification in Serum Associates With 2-Year Cardiovascular Mortality in Ischemic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:672348. doi: 10.3389/fmed.2021.672348.

21. Bundy J.D., Cai X., Scialla J.J., Dobre M.A., Chen J., Hsu C.Y., Leonard M.B., Go A.S., et al.; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):806-814. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.024.

22. Bundy J.D., Cai X., Mehta R.C., Scialla J.J., de Boer I.H., Hsu C.Y., Go A.S., Dobre M.A., et al.; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1562-1571. doi: 10.2215/CJN.04710419.

23. Pasch A., Block G.A., Bachtler M., Smith E.R., Jahnen-Dechent W., Arampatzis S., Chertow G.M., Parfrey P., Ma X., Floege J. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):315-322. doi: 10.2215/CJN.04720416.

24. Elderink C., Te Velde-Keyzer C.A., Frenay A.S., Vermeulen E.A., Bachtler M., Aghagholzadeh P., van Dijk P.R., Gansevoort R.T., et al.; NIGRAM2+ consortium. Serum Calcification Propensity and the Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: The PREVENT Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(8):1942-1951. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314187.

25. Pasch A., Farese S., Gräber S., Wald J., Richter W., Floege J., Jahnen-Dechent W. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1744-52. doi: 10.1681/ASN.2012030240.

26. Smith E.R., Hewitson T.D., Cai M.M.X., Aghagholzadeh P., Bachtler M., Pasch A., Holt S.G. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci Rep*. 2017;7(1):5686. doi: 10.1038/s41598-017-05474-y.

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007. (In Russian)

2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

3. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.

4. Cuchel M., Raal F.J., Hegele R.A., Al-Rasadi K., Arca M., Averna M., Bruckert E., Freiburger T., et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on

Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.

5. Ray K.K., Haq I., Bilitou A., Manu M.C., Burden A., Aguiar C., Arca M., Connolly D.L., et al.; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;29:100624. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100624.

6. Krychtiuk K.A., Ahrens I., Drexel H., Halvorsen S., Hassager C., Huber K., Kurpas D., Niessner A., et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(12):939-949. doi: 10.1093/ehjacc/zuac123.

7. Gaba P., O'Donoghue M.L., Park J.G., Wiviott S.D., Atar

D., Kuder J.F., Im K., Murphy S.A., et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*. 2023;147(16):1192-1203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063399.

8. Schwartz G.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Bujas-Bobanovic M., Diaz R., Fazio S., Fras Z., et al.; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J*. 2023;44(16):1408-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehad144.

9. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A., Sinitsky M.Y., Kostyunin A.E., Tsepokina A.V., Gruzdeva O.V., Mironov A.V., et al. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

10. Shishkova D.K., Matveeva V.G., Markova V.E., Khryachkova O.N., Indukaeva E.V., Shabaev A.R., Frolov A.V., Kutikhin A.G. Quantification of the initial levels of calciprotein particles as a screening marker of mineral homeostasis in patients with cardiovascular disease and in patients with chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5064. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5064. (In Russian)

11. Shishkova D., Markova V., Markova Y., Sinitsky M., Sinitskaya A., Matveeva V., Torgunakova E., Lazebnaya A., Stepanov A., Kutikhin A. Physiological Concentrations of Calciprotein Particles Trigger Activation and Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Monocytes. *Biochemistry (Mosc)*. 2025;90(1):132-160. doi: 10.1134/S0006297924604064.

12. Shishkova D., Lobov A., Zainullina B., Matveeva V., Markova V., Sinitskaya A., Velikanova E., Sinitsky M., Kanonykina A., Dyleva Y., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

13. Tamargo I.A., Baek K.I., Kim Y., Park C., Jo H. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(11):738-753. doi: 10.1038/s41569-023-00883-1.

14. Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Khryachkova O.N., Frolov A.V., Shabaev A.R., Zagorodnikov N.I., Markova V.E., Bogdanov L.A., Osysaev N.Yu., Indukaeva E.V., Gruzdeva O.V. Formation of calcium phosphate bions in patients with carotid and coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):39-48. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3881. (In Russian)

15. Shishkova D.K., Kutikhin A.G., Markova V.E., Matveeva V.G.; applicant and copyright Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (RU). Test system for screening disorders of blood mineral homeostasis. Patent No. 2829335 Russian Federation: IPC G01N 33/52. 30.10.2024. (In Russian)

16. Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U., Banach M., Mach F., Tokgözoğlu L.S., Connolly D.L., Gerrits A.J., Stroes E.S.G.,

Masana L., Kastelein J.J.P. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830-833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.

17. Yun K., Zhang S., Yang X., Man D., Yao J., Wang W., Han X. Corrected Serum Ionized Calcium as a Risk Factor Related to Adult Dyslipidemia. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:916991. doi: 10.3389/fcvm.2022.916991.

18. Kutikhin A.G., Feenstra L., Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Hillebrands J.L., Krenning G. Calciprotein Particles: Balancing Mineral Homeostasis and Vascular Pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(5):1607-1624. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315697.

19. Pruijm M., Lu Y., Megdiche F., Piskunowicz M., Milani B., Stuber M., Bachtler M., Vogt B., Burnier M., Pasch A. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2017;35(10):2044-2052. doi: 10.1097/HJH.0000000000001406.

20. Bojic M., Koller L., Cejka D., Niessner A., Bielez B. Propensity for Calcification in Serum Associates With 2-Year Cardiovascular Mortality in Ischemic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:672348. doi: 10.3389/fmed.2021.672348.

21. Bundy J.D., Cai X., Scialla J.J., Dobre M.A., Chen J., Hsu C.Y., Leonard M.B., Go A.S., et al.; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):806-814. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.024.

22. Bundy J.D., Cai X., Mehta R.C., Scialla J.J., de Boer I.H., Hsu C.Y., Go A.S., Dobre M.A., et al.; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1562-1571. doi: 10.2215/CJN.04710419.

23. Pasch A., Block G.A., Bachtler M., Smith E.R., Jahnchen-Dechent W., Arampatzis S., Chertow G.M., Parfrey P., Ma X., Floege J. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):315-322. doi: 10.2215/CJN.04720416.

24. Eelderink C., Te Velde-Keyzer C.A., Frenay A.S., Vermeulen E.A., Bachtler M., Aghagolzadeh P., van Dijk P.R., Gansevoort R.T., et al.; NIGRAM2+ consortium. Serum Calcification Propensity and the Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: The PREVEND Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(8):1942-1951. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314187.

25. Pasch A., Farese S., Gräber S., Wald J., Richtering W., Floege J., Jahnchen-Dechent W. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1744-52. doi: 10.1681/ASN.2012030240.

26. Smith E.R., Hewitson T.D., Cai M.M.X., Aghagolzadeh P., Bachtler M., Pasch A., Holt S.G. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci Rep*. 2017;7(1):5686. doi: 10.1038/s41598-017-05474-y.

Для цитирования: Шишкова Д.К., Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н., Груздева О.В., Кутихин А.Г., Каштап В.В. Влияние комбинированной липидснижающей терапии на параметры липидного и минерального гомеостаза у пациентов с дислипидемией, острым коронарным синдромом и стабильной ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(2): 186-199. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-186-199

To cite: Shishkova D.K., Sedykh D.Yu., Khryachkova O.N., Gruzdeva O.V., Kutikhin A.G., Kashtalap V.V. The impact of combination lipid-lowering therapy on parameters of lipid and mineral profile in patients with dyslipidemia, acute coronary syndrome, and chronic coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(2): 178-185. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-178-185